

遺伝子研究の現状と生命倫理（1）

—遺伝子治療を中心に—

李 文 昇

1 はじめに

本年4月14日は、アメリカ、日本、欧州が中心となって進めてきたヒトゲノム解析国際プロジェクトにおける完全解読の日にあたる。そして、我が国は医学生物学領域に関するミレニアムプロジェクトを立ち上げてから4年目を迎え、次のように3つの取組みについて発表している¹⁾。その第一は、ヒト遺伝情報をもとにした個人個人に適した予防と治療（テラーメイド医療）の実現へ向けての取組みである。第二は、ヒト胚性幹細胞（ES細胞と略す）を用いた再生医療技術を駆使し、新たなる移植医療の実現への取組みである。そして、第三は、主にイネを中心とした食糧分野における、健康の維持・増進に効果を有する食品開発への取組みである。これら一連の計画の推進はヒトゲノム解析の成果によるところが大きい。

本稿は「遺伝子研究の現状と生命倫理（1）」と題して、遺伝子をヒトの身体に導入する遺伝子治療をめぐる生命倫理について述べる。そして、引き続き次の（2）においては、ポストゲノム解析研究として浮上してきた、個々人の遺伝子の特徴を考慮したゲノム創薬の研究開発の現状と生命倫理について述べたいと思う。従って、本紀要の内容においては、第一に遺伝子研究の成果を20世紀の中葉から今日に至るまでを概要する。第二に、医学生物学における遺伝子研究を治療という側面に焦点をあて80年代後半から臨床研究を進めている遺伝子治療について、その現状と実際を述べる。第三に、本治療の臨床研究に関する

る生命倫理をめぐる日米欧の対応について述べる。そして、最後に本臨床研究において検討すべき倫理上の問題点について述べたいと思う。

2 遺伝子研究の歴史

（1）遺伝子研究からヒトゲノム解析へ

ヒトに関する遺伝子研究はさほど長い歴史をもっていない。遺伝学の歴史は長いものの細胞の染色体に含まれる遺伝子が核酸であると発表したのは、第二次世界大戦の最中の1944年で、O・エイブリーらによってである。その後1953年2月、J・D・ワトソンとF・H・C・クリックは、遺伝子を構成するデオキシリボ核酸（DNAと略す）がアデニンとチミン、グアニンとシトシンなどの塩基により二重ラセン構造によって形成されている、と発表した。引き続きF・H・C・クリックは、DNAが細胞核内に内包され、その遺伝情報はリボ核酸（RNAと略す）によって細胞質に持ち込まれ、その遺伝情報に基づいて蛋白質を合成するという遺伝情報の流れを「セントラルドグマ」と名付けている。1956年、A・コンバーグはDNA複製酵素（DNAポリメラーゼ）を発見し、DNAの複製機構について解明した（但し、後日彼が発見した酵素はDNAの損傷を直す酵素であると訂正された）。また、制限酵素を利用してDNAを切断し、その断片の分離に成功したのはD・ネーベンズであった。これら研究者が発見した酵素群は遺伝子を操作するための道具として今日の遺伝子工学の発展を促す発端となっている。

遺伝子工学を用いて医薬品や食物の合成を可能とした技術の中で不可欠なものは単一の遺伝子を増殖するクローニングである。これは、プラスミドと呼ばれる大腸菌などの中で増殖する環状のDNAに別のプラスミドのDNAを挿入し、遺伝子組換えを行い、大腸菌の中で大量に目的とする蛋白質を作り出す技術である²⁾。遺伝子組換え技術がほぼ確立したのは1974年であるが、この技術の応用により数多くの医薬品が誕生している。例えば、1980年には病原ウイルスの増殖を抑えるインターフェロンがつくられ、82年には血栓症の治療に有用なTPA（血栓溶解剤）、83年には造血ホルモンの一つであるエリスロポエチンがつくり出され、患者の治療に汎用されるに至っている。また86年には、遺伝子組み

換えトマトなど植物も作つくり出され、食物、食糧の研究開発に光明を見出している³⁾。これらの技術はヒトの病気に関する遺伝子の解析にも役立っている。つまり、クローニング技術によって特定の遺伝子を大量に増やすことができるので、純度の高い遺伝子を分析することで病気に関連した遺伝子を特定することができるのである。

一方、遺伝子解析における研究領域で重要な役割を果たしているのが、これまで暗号化されている蛋白質が何であるかを知る塩基配列を読取る「シークエンシング」という方法で、これは1975年にはほぼ確立した。この結果、DNAのシークエンシングは自動的に測定機器を用いて約100万個の塩基配列を1週間で読むことを可能にしている。C・マリスは1988年にポリメラーゼ連鎖反応法(PCR法)を開発した。この反応系は特別なDNA断片を単離しないまま大量につくり出すことができることと、極めて少ないDNA量でも解析することが出来るという特徴をもっている⁴⁾。このことにより、これらの技術の確立は多くの研究者に1980年代のはじめには、ヒトのすべてのDNAの塩基配列を解読可能にするといわしめている。その後、88年にアメリカを中心にヒトゲノム解析機構が結成され、国際協力体制でのヒトゲノム解析プロジェクトが発足している。そのマイルストーンは、各国が協力して30億のゲノム、遺伝子暗号文のすべてを解読する作業を1990年からスタートし、2005年に完了するというものであった。各国の分担内容は96年の1年間ではアメリカは3000万塩基対、イギリスは1800万塩基対、日本は500万塩基対を解読するというものである。この研究の実施にあたって1995年度予算は、アメリカが170億円、ドイツが65億円、イギリス40億円、日本35億円、フランス24億円と報告されている⁵⁾。

今日、この国際プロジェクトによってヒトゲノムの解読の成果として次のようなことがわかってきていている。第一に、蛋白質を作り出す部分(遺伝子)は約3万2千種類で、これはマウスと数はほぼ同じである。また、99%の遺伝子に似た点があり、約80%はほぼ同じである。第二に、ヒトに最も近いとされるチンパンジー・ゲノムを比べると、その違いは1.23%である。第三に、ひとり一人のゲノムを比べると、ざっと千文字に一文字の割合で、数百万箇所に違いがある。

第四に、白人同士など同じ人種内での相違の度合いの方が、「人種」間のそれより大きく、人種の概念に生物学的根拠はない。第五に、男性の突然変異率は女性の約2倍である。第六に、ゲノムのうち、遺伝子として蛋白質をつくる部分はわずか2~3%で、大部分はたんぱく質をつくる「ガラクタ」と考えられてきたもので、その半分近くは同じ単位が繰り返される「反復配列」である⁶⁾。

そして、ヒトゲノム解析がはじまって今日に至るまでに表1に示すように多くの疾患とそれに関連する染色体遺伝子が特定された⁷⁾。

表1 染色体と疾患関連遺伝子

染色体番号	関係する疾患名
1番	前立腺がん、緑内障、ゴッシェ病、アルツハイマー病
2番	大腸がん、ワールデンブルク症候群、本態性振戦
3番	肺がん、大腸がん、本態性振戦
4番	ハンチントン舞蹈病、骨形成異常症、パーキンソン病
5番	コーケン症候群、関節形成異常症、喘息
6番	インシュリン依存性糖尿病、てんかん、脊髄小脳萎縮症
7番	糖尿病、ウイリアムス症候群、囊胞性纖維症、肥満症
8番	成人早老症、バーキットリンパ腫
9番	メラノーマ、慢性骨髓性白血病、タジール病
10番	レフサム病、視力障害、旋回性委縮症
11番	インシュリン非依存性糖尿病、内分泌腺腫瘍、QT延長症候群
12番	脳肝腎症候群、フェニルケトン尿症
13番	乳がん、網膜芽腫、ウイルソン病
14番	アルツハイマー病
15番	エンジェルマン症候群、マルファン症候群、プラダー・ウイリー症候群
16番	クローン病、家族性地中海熱
17番	乳がん、p53癌抑制遺伝子

18番	すい臓がん, ニーマン・ピック病
19番	動脈硬化症, 筋硬直性ジストロフィー
20番	重症複合免疫不全
21番	筋萎縮性側索硬化症, 多腺性自己免疫症候群
22番	白血病, 神経鐵維症
X染色体	デュシェンヌ型筋ジストロフィー, 発作性夜間性血色素尿症
Y染色体	無精子症, 精巣決定遺伝子

表2 遺伝子治療とゲノム創薬の治療領域

疾患群	遺伝子治療	ゲノム創薬
神経性疾患 (痴呆症など)		□
がん	○	□
代謝性疾患 (糖尿病, 高脂血症など)		□
循環器疾患 (高血圧, 動脈硬化症など)	○	□
アレルギー性疾患 (気管支喘息,		□
アトピー性皮膚炎など)		□
血液・骨髄性疾患	○	□
感染症 (エイズ)	○	□
移植医療	□	
生殖医療	□	

○:現在までに臨床試験が実施された領域

□:将来、臨床試験を目標に研究されている領域

(2) ポストヒトゲノム解析研究の方向性

ヒトゲノム完全解読宣言により、医学生物学の領域において特に注目されている研究分野がゲノム創薬とES細胞を用いた遺伝子導入による医薬品の研究開発である⁸⁾。表2は遺伝子治療の治療領域と、今後推進が期待されている個々人の遺伝子の特徴を考慮して医薬品の有効性と安全性を高めるゲノム創薬の治

療領域についてまとめたものである。なお、ES細胞を用いた遺伝子導入に関する研究開発については紙面の関係上割愛した。

3 遺伝子治療の歴史と実際

(1) 遺伝子治療の歴史

これらの遺伝子研究の成果により、1980年代には遺伝子治療の臨床研究を可能にしている。もともとこの治療のアイデアは遺伝子病の概念が確立した1950年代から存在し、60年代にはすでに「遺伝子治療」という言葉が出ている。70年代にはB・D・デービスによって遺伝子治療の可能性や倫理的問題点などを論議した論文「Prospects for genetic intervention in man」がScienceに掲載されている⁹⁾。現在の遺伝子治療の確立はこれらの解析技術と遺伝子導入技術の完成がなければ不可能に近いと思われたが、遺伝子導入の研究は遺伝子のクローニングが可能になった70年代以前から行われていたのである。そして1970年代になり、組換えDNA技術の発達のもとに遺伝子導入技術も飛躍的に進歩してきた。チミジンキナーゼ遺伝子などの選択マーカー遺伝子をもつプラスミドが作られ細胞への遺伝子導入が可能になり、1966年にE・L・マーチンは今まで病気の原因としか考えられていなかったウイルスを遺伝子導入の道具（ベクター）に使って病気の治療に使用するという考え方を提唱している。具体的に、ベクターとして野生型のウイルスを改造して特定の遺伝子をSV40に組込んだウイルスが開発された。さらに、1980年代前半にはレトロウイルスを使ったベクターが開発され、培養細胞を使った実験でこのベクターが高い確率で遺伝子を導入することができることを実証している。そして、レトロウイルスベクターの開発は今日の遺伝子治療のための重要な導入法のひとつとなっている¹⁰⁾。

遺伝子治療の歴史は、1980年のM・J・クライン（米国）による地中海性貧血症（サラセニアと略す）患者に対する不完全な形での遺伝子治療を実施したことから始まっている。その後ベクターの開発研究が活発化し、表3にも示しているが、1981年～82年にかけて遺伝子導入に有用な組換えレトロウイルスベクター、またウイルスベクターでも安全性が高いと考えられるアデノウイルスや非

ウイルスベクターであるリポゾームやリガンドーDNA結合体が次から次へと実用化している¹¹⁾。

表3 遺伝子治療に用いる外来遺伝子導入方法

遺伝子導入法	発現時間	導入DNAの大きさ (kb)
生物学的方法	永続的	8 ~ 9
レトロウイルス	一過性	7
アデノウイルス	一過性	~50
物理化学的方法		
リポゾーム	一過性	~50
リガンドーDNA結合体	一過性	~50
DNA (直接投与)	一過性	~50

1985年、遺伝子治療の技術がほぼ整ったと判断した国立衛生研究所 (NIHと略す) は組換えDNA諮問委員会 (RACと略す) を開催し、ヒト遺伝子治療のためのガイドラインを作成した。そして、89年にはガイドラインを遵守した、メラノーマ (黒色皮膚癌) 患者に対するリンパ球療法を応用した遺伝子標識の臨床研究を実施、免疫増強遺伝子がどの程度患者の患部に到達するかを追跡している。その他の臨床研究も相次いだ。1990年、R・M・ブラーーゼはアデノシンデアミナーゼ (ADAと略す) 欠損症患者に対して、リンパ球を標的とした遺伝子治療を実施した。91年、癌に対する遺伝子治療が開始され、さらに92年、造血幹細胞を標的とした遺伝子治療が実施されている。94年には遺伝子治療の実施患者数は200人を超えており、その疾患領域の内訳はADA欠損症 (6名)、家族性高コレステロール血症 (5名)、囊胞性線維症 (20名)、癌 (84名)、AIDS (16名) となり、1998年には、実施患者数は3000人を超えており、そして胎児に対する遺伝子治療に関する臨床研究のプロトコール案も RAC に提出されている¹²⁾。

一方、我が国においてはアメリカに遅れて、1994年に厚生省および文部省は「遺伝子治療ガイドライン」を告示している。翌95年には、北海道大学はADA欠

損症患児を対象として遺伝子治療の臨床研究を実施している。さらに同年、厚生省薬務局は遺伝子治療に用いるベクターをはじめ、使用薬品の品質および安全性などの規格について示した「遺伝子治療用医薬品に関するガイドライン」を作成、告示している。1998年以降は我が国における遺伝子治療の臨床研究のラッシュで、東京大学医科学研究所の研究チームによる腎癌に対する治療、岡山大学の研究チームによる肺がんに対する治療が行われ、癌治療の臨床研究の申請は2000年には9件に達している。さらには、2001年には慢性疾患に位置付けられている動脈硬化症に対する遺伝子治療も4例行われるに至っている¹³⁾。

(2) 遺伝子治療の対象となる疾患領域

遺伝子治療の臨床研究が先行しているのはアメリカであるが、世界的に治療の対象となっている領域は表4に示したように、がん、遺伝性の血液・骨髄性疾患、エイズなどの感染症と動脈硬化症などである。但し、動脈硬化症などは既存の治療法があるため、遺伝子治療を行うべきかどうかは賛否両論がある。

先にも述べたが、生体の臓器システムを脅かす遺伝性疾患の数は多いが、そのうち遺伝子治療の対象となる疾患は限られている。現時点での遺伝子治療の定義は、「機能が十分に働かない、あるいは欠陥のある遺伝子に代わって正常に働く遺伝子を体内の細胞に導入する。そして、正常な機能を発揮させる治療法である」としている¹⁰⁾。遺伝子の導入する方法は2つある。1つは、目的の遺伝子を直接身体に注入する方法である。この方法は、先天性疾患を対象にした場合で、変異遺伝子に相当する正常遺伝子を組込んだベクターを直接体内に注入したりする。また、後天性疾患の場合においては、例えば癌の治療であるが、腫瘍細胞内にチミジンキナーゼ酵素遺伝子や γ -インターフェロン遺伝子を導入したりしている。2つ目は、患者の細胞を体外に取り出して、試験管の中で遺伝子を細胞に注入して患者に戻す方法である。例えば、先天性疾患の場合においては、変異遺伝子に相当する正常遺伝子を培養細胞組織に導入する方法である。また、後天性疾患の場合には、癌の治療において行われているが、造血細胞に薬剤耐性遺伝子を導入する方法やTNF- α (癌破壊因子) をリンパ球に導入

して免疫を獲得する方法である。

表4 遺伝子治療の実際の応用例

疾患のカテゴリー	対象疾患	有用性の確認
単一遺伝病	ADA欠損症	有用性の症例あり
	ファンコニ貧血	判定は時期尚早
	ゴッシュ病	有用性確認中
	慢性肉芽腫症	臨床研究段階
	囊胞性線維症	臨床研究段階
悪性腫瘍	腎癌, 悪性黒色腫, 肺癌, 乳癌, 脳腫瘍	臨床研究段階
感染症	HIV感染症	臨床研究段階
心血管系疾患	動脈硬化症	臨床研究段階

(3) ADA欠損症に対する遺伝子治療の実際

ここでは、遺伝子治療について唯一有用性が認められているADA欠損症を例を引いて説明する。ADA欠損症の発症頻度は約50万人から100万人に1人と推定され、生後1ヶ月で重篤な免疫不全症に陥ることが特徴である。この疾患に関するADAは身体中の体細胞のすべてがもっているが、この酵素が不足すると主に免疫システムの中心であるリンパ球系の細胞の増殖、発育、分化、機能に重篤な障害が起きるようになる。つまり、この疾患は遺伝子の異常で細胞中のADAが欠損し、触媒活性が発現できないため、細胞の増殖、分化に障害を引き起こすという单一性遺伝病の一つなのである。我が国では年間出生数は約120万人なので、1年間に1人または2人の頻度で生まれてくる極めてまれな疾患であるが、治療法は骨髄移植や酵素補充療法を行っている。しかし、骨髄移植は拒絶反応などの副作用や拒絶反応があり、これを避けるためにヒト白血球抗原(HLA)タイプの一一致する血縁者に頼る必要がある。また、酵素補充療法は有効性は高いとされているが、1週間に1度の割合で生涯投与し続ける必要や、医療費の負担が大きいという問題点がある。そこで期待されている治療法が以

下に示すADA欠損症患者に対する遺伝子治療である¹⁴⁾。

この遺伝子治療は幾つかのステップからなる。まず最初に、この疾患がどこ部分の遺伝子が欠損し、ADA酵素の蛋白質を生成していないのか、その原因たんぱく質をコードする遺伝子をみつけることから始まる。次に、血球分離装置を使って患者の末梢血からリンパ球を分離する。得られたリンパ球CD3細胞表面抗原に対する抗体とリンパ球の増殖因子であるインターロイキン(IL)-2刺激により、T-リンパ球を3日間細胞培養し特異的に増殖させる。こうして増やした特定遺伝子をレトロウイルスに挿入する(レトロウイルスはあらかじめ無毒化してるので組み換えレトロウイルスは無毒で、このウイルスが遺伝子を細胞の中に運ぶ役割を担っている)。T-リンパ球が充分に増殖したところでヒトADA組換え型のレトロウイルスを含んだベクター培養上清を加え、さらに培養する。次の段階は遺伝子の導入であるが、患者の遺伝子導入先であるターゲット細胞の染色体中にレトロウイルスを感染させてADA発現遺伝子を導入する。つまり、この段階ではじめてヒトADAをコードしたcDNAが患者のリンパ球中に組込まれる。そして、レトロウイルスによって運ばれたADA遺伝子が予定していたように働くことにより、それまで不足していたADAを産生する遺伝子を運び出すことになる。この治療法によるADAのcDNAが入った細胞は全体の約5%で、患者が不足していたADAたんぱく質を患者の細胞が作りだすことを確認する。さらに、ADA遺伝子の組込まれたT-リンパ球を集め、点滴で患者の静脈内に投与できる。治療後の効果判定は次のように行っている。その第一のポイントは、ADA遺伝子がどのくらい発現しているかであるが、これはPCR法で細胞中の導入遺伝子を測定することにより検討できる。第二のポイントは、生体の免疫機能としてリンパ数が増加し、免疫グロブリン量が増加しているか検査する。今まで実施された我が国の成績では、ADA患者に対する遺伝子治療の効果及び安全性は、病原性を有する野生レトロウイルスの発現もなく、その有効性が確認されている⁴⁾。さらに、この臨床研究に取組んだ医師は、患児が酵素補充療法の併用により、普通の子供と同じように学校生活を送れるようになったと報告している¹⁵⁾。

ADA欠損症に対する本治療の有用性は大きく、確かに患者にとっても救いになっている。しかし、表4に示したように、がん、HIV感染症などではまだ十分な有用性を確認している症例はなく、1999年9月に行われたペンシルバニア大学での遺伝子治療では、本治療を受けた18歳男性は、アデノウイルスベクターの過量投与が原因で死亡している。また、2002年9月と12月にフランスで行われた遺伝子治療の患者2名は導入遺伝子が原因で白血病が発症したと報告されている⁸⁾。

今まで示したように遺伝子治療の現状は臨床研究の段階であり、確立した治療方法ではない。また、研究レベルではある程度の成果を収めているものの、技術的には数多くの問題点が存在している¹⁶⁾。現在のところ技術的問題点は大きく分けて2つあると考えられるので、表5にまとめた。

表5 遺伝子治療の技術的問題点

①十分な有効性が期待できるか：

目的とした細胞に遺伝子が十分に導入され、予定どおりに患者の身体のなかで有効な遺伝子が発現しているかどうか

②安全性が期待できるか：

目的の遺伝子を導入するためにウイルスの増殖を失わせる工夫をしたベクターウィルスを使用しているが、そのベクターが癌などを引き起こす可能性がないかどうか

4 各国の遺伝子治療をめぐる倫理的対応

ヒト遺伝子操作に対する懸念は、時代とともに変化してきている。その当初において懸念された内容は、ヒトDNAを特別なものと考える宗教的、哲学的立場からの懸念や、後世へ受継がれる遺伝子を直接操作することの権利論、ヒトの多様性を奪うなどとする生態学的見地からの懸念、優生学的立場からの懸念、さらには予想がつかない災害を起こすかもしれない未知への心理的恐怖が混在したものであった。これらの各界の懸念を吸い上げるためにアメリカ議会のテク

ノロジーアセスメント(OTA)での公聴会(1987年)¹⁷⁾、ニュージーランドではP・K・コッホマンの調査(1990)¹⁸⁾、ヨーロッパではB・バイソンの調査会(1991年)¹⁹⁾、我が国ではN・フジキの調査会(1992年)²⁰⁾が開かれた。また、遺伝子治療に関しても、その延長上で討議されたが、研究開発中の遺伝子治療を好ましくないとする各国からたたずむ理由は、①自然破壊、②神への冒涜、③治療効果がない、④災害をコントロールできない、⑤未知への恐怖、⑥生態への影響、⑦人格を変える、⑧管理不十分、⑨誤用の危険性、⑩優生学・クローニングへの脅威、⑪奇形・変異、⑫ヒトの健康への影響、などである。懸念する内容を国別でみると、我が国では自然破壊や神への冒涜が最も多く、ニュージーランドでは技術的問題が最も多い。また、アメリカでは主に道徳的理由が多く、ヨーロッパでは主に優生思想、環境破壊、ヒトの健康への影響が大きな理由になっている。

倫理的あるいは道徳的な面から遺伝子治療を好ましくないとする意見は主に4つに集約できる。その第一は、現在において予想もつかない問題や過ちがあり、将来の次世代に受継がれる危険性をもつ技術を用いることは倫理的に許されない、という理由である。これは、次のような具体的な発言から来ている。それは、「ヒトゲノムを直接操作することにより遺伝子プールを変化させ、人類は自分自身の進化をコントロールし、ヒトという種がもつ多様性を奪うことになる」、「予測していない新たな病気が発現するかも知れない」、「奇形や変異の発生確率が増加する」などである。

第二は、優生学的観点からの本治療法の利用は倫理に反するという理由である。その具体的な発言は、「正常な人たちの遺伝子特性を変化させるのに用いられないか」、「遺伝的欠陥を持つ人達を淘汰する恐れがある」、「人種差別に用いられる恐れがある」などである。

第三は、生態系の変化や自然環境を破壊する可能性をもつ研究は倫理的に問題がある、という理由である。その具体的な発言は、「人類も一生物であり、本来自然淘汰されて秩序を守ってきている。これを壊すと生態系への影響が出るのではないか」、「植物、微生物、動物およびヒトの遺伝子操作の産物が自然環

境を変化させる恐れがある」などである。

第四は、環境汚染の恐怖をもたらす遺伝子操作の研究には倫理上問題があるとしている。この具体的な発言としては、「遺伝子治療を行う施設について周囲の住民が不安を感じている。特に、微生物の高度な封じ込めを必要とする実験は危険である」、「癌遺伝子などを使用する実験で発生する可能性のある未知のウイルスなどが実験室から漏れ、人体に感染する生物災害発生の恐れがある」などである。

次に欧米および日本の遺伝子治療に対する倫理問題への対応について述べる。

(1) アメリカの場合

1980年秋、アメリカでは、カリフォルニア大学医学部のM・クライン教授が、国外のイスラエルとイタリアの研究者とともに血液の遺伝病であるサラセミアの患者2人に遺伝子治療を行ったことがきっかけなり、倫理問題に油を注いだ。この問題に対して同年、カトリック教会、ユダヤ教会およびプロテスタント連合会は、当時のカーター大統領に対してヒトの遺伝子操作に関する倫理的及び道徳的な問題を取り扱う政府委員会の設置を求めた。この要求を受けて政府は、「医学、医用生物学、行動科学研究における倫理問題に関する大統領諮問委員会」を同年に発足させている²¹⁾。その後1982年には、同委員会は、「ヒトである意味を変えてしまう」という宗教各派のもつ懸念に対して、「骨髄細胞などの体細胞に施された遺伝子治療に関しては、治療される患者の細胞に限って行われる標準的な医学的治療法、すなわち臓器移植と似ているため、自己以外のDNAをもつ細胞を個体の中に取り込む骨髄細胞移植が倫理上許されるなら問題はない」と見解を述べている。さらに、同委員会は生殖細胞を用いた遺伝子治療の臨床研究に関しては、遺伝子の変化が次の世代へ受継がれる可能性が高いので行わないと付け加えた。その後1984年に、同委員会は遺伝子工学的に作られた生産物、遺伝子スクリーニングや診断、遺伝子治療などの分野での基礎的な政策作りを提言している。

すなわち、アメリカ議会OTAの報告書¹⁷⁾「ヒト遺伝子治療：基本的文書」は、

「遺伝子の直接操作がヒトの進化に対して明瞭な影響を与えるのは、何百世代にもわたって遺伝子治療が広範に行われた場合のみである」とし、さらに「遺伝子治療が遺伝的多様性に対してある種の作用をもつものだとしても、その治療の有用性を避けるべきではない。人類全体としての多様性をほんのわずかばかりの減少させるかも知れないという危険性も、患者にとってのこの治療がもつ利益の多大さに比べれば些細なことである」と述べている。その見解を受けてNIHは1985年に体細胞遺伝子治療のガイドラインを策定している。その内容は、体細胞を用いた遺伝子治療は、特別に新しい倫理問題を含むものではなく、医薬品の研究開発で行われる既存の臨床人体実験のための手続きを厳格に守ることを条件に実施してよいとした。なお、アメリカでは基礎研究と動物実験で治療効果が認められ、患者本人ばかりでなく子孫にとっても安全であることを審査しているが、遺伝子治療の人体実験への妥当性を審査するのは施設内倫理審査委員会および組換えDNA実験の安全性を審査する施設内生物安全委員会の両者であることを明示している。本治療法の倫理基準の大綱は、第一に、インフォームドコンセントを行うことにより患者の自己決定を尊重する、第二に、その治療行為が他人に危害や迷惑をかけない、第三に、充分な治療効果が期待され副作用が少ない、第四に、生殖細胞を用いて遺伝子操作を行わない、第五に、身体の改善、強化ではなく劣った機能を回復させる修繕として位置付ける、といった基本的な考え方の他に、以下のような内容を明確に文書において提出することを義務付けている。

- 1) 目的と論理的根拠について
- 2) 研究方法と予期される危険性と利益について
- 3) 生物学上の化学構造および特性、前臨床試験、患者選択を含む臨床試験、公衆の健康への配慮、試験担当責任者および実施施設について
- 4) 患者の選択方法とその根拠について
- 5) プライバシーの保護と秘密保持について

(2) ヨーロッパの場合

ヨーロッパにおいても、M・クライン教授が引き起こした事件に端を発し、1981年コペンハーゲンにおいて遺伝子治療の臨床研究に関する公聴会を開いている。その討議の結論は、「遺伝的な実験操作を受けない権利も基本的人権として認められるべきである。しかし、遺伝子治療は人類にとって希望をもたらすものであるから、遺伝子治療は、本人、後見人・関係者の自由なインフォームドコンセントを得たうえで行うべきであり、遺伝子治療に関しての限定的、かつ正しく行われるような体制を整えるべきである」としている。翌1982年の欧洲会議において「遺伝子工学と生殖操作について」の勧告²²⁾を策定している。その内容は、医学研究における被験者の自発的同意を絶対的に不可欠であるとするニュールンベルグ倫理要綱（1947年）、ヒトを対象としたバイオメディカル研究に携る医師の姿勢を示すヘルシンキ宣言（1964年、1975年修正）、および患者は自由に自分の医師を選ぶ権利を有するとするリスボン宣言（1981年）を基盤にすることを前提に、概略、以下のように遺伝子治療の臨床研究における倫理的問題について明示している。

- 1) 遺伝子治療を受ける場合以外には遺伝子操作を受けないで生まれてくる権利を欧洲
- 2) 人権規約の中で明確化する
- 3) 治療すべき遺伝病のリストを作成する
- 4) 遺伝的情報に関するプライバシーの保護を徹底する

さらに、ヨーロッパでも国によって異なる認識があり、それぞれ異なった見解を出している。例えば、スウェーデンではヒトの体細胞のみならず生殖細胞の遺伝子治療に関して、ある程度の正確さでヒトの精子、卵子、初期胎児などの遺伝子治療が可能ならば、厳格な倫理審査のもとにその結果が完全に知り得るものという条件で許されるとしている²³⁾。また、ドイツ、フランスでは体細胞の遺伝子治療は倫理上臓器移植やその他の治療形態と同質なものであるとして

いるが、生殖細胞を用いた遺伝子治療の研究は禁止すべきであると結論している。

(3) 日本の場合

欧米では1970年代において遺伝病スクリーニングと出生前診断に関する生命倫理に関する論争が行われ、遺伝子治療が遺伝病や先天的異常に対する発生防止の有用な手段とみなされたが、我が国では障害者の事前抹消につながる優生思想と捉える意見が各界で強く本治療法に関する臨床研究の実施が遅れた経緯があった。しかし、現在ではフェニールケトン尿症などの新生児マスクスクリーニングの遺伝子診断では世界的にトップのレベルにまで到達して、遺伝子治療の臨床研究に関する国民的理解も不可欠とする考え方から、本治療に関する倫理基準について次のように策定している。つまり、日本は1990年の医学国際機構会議の「犬山宣言」に準じ、体細胞への遺伝子治療は既存のヒト臨床試験と同様に取扱うとして²⁴⁾、本治療法の臨床研究の推移をみながら検討し、92年6月に政府の諮問機関である厚生科学会議は「遺伝子治療に関する中間報告書」をまとめている²⁵⁾。その後、この専門家の意見に基づき、厚生省において検討を繰り返し、94年、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」（厚生省告示第23号）、および大学などによる「遺伝子治療臨床研究に関するガイドライン」（文部省告示第79号）を施行している²⁶⁾。さらに2002年4月にはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を新たに「遺伝子治療臨床研究に関する指針」（文部科学省、厚生労働省告示第1号）が施行された。これらのガイドラインは社会的・倫理的問題について、概略、以下の事項を記述している。

- 1) 対象疾患は生命を脅かす疾患であり、かつほかの代替可能な方法と比較して利益が十分であると予想されるものに限定する
- 2) 治療目的以外のヒトへの遺伝子導入は禁止する
- 3) 生殖細胞への遺伝的改良を禁止する
- 4) 公衆衛生上の安全性の配慮を行う

- 5) インフォームドコンセントを確保する
- 6) 専門的な知識及び経験を有する研究者の確保、また研究内容にふさわしい施設、設備を確保する
- 7) 遺伝子治療に関する正確な知識、情報を国民に提供する

なお、本治療法に該当する臨床研究は、上記の倫理指針の大綱に従って倫理審査委員会で審査、承認を受けた後、さらに厚生労働大臣に意見を求めて了承された研究のみ実施できるようになっている。

5 おわりにかえて

表1に示したように国際プロジェクトチームによるヒトゲノム解析の達成により、ヒト染色体の配列番号と各種疾患の関連性が明確になってきている。遺伝子治療のもともとの技術的な発想は疾患を引き起こす異常な遺伝子を正常な遺伝子に置き換えるというものである。したがって、医学および科学者の大きな夢はすべて人間の疾患を引き起こす遺伝子を正常な遺伝子に取り替え、疾患を完治することにあるにちがいない。

現在、臨床研究が行われている遺伝子治療の最も大きな問題点は、有効性と安全性である。はたして有効性はどのくらいあって、安全性は十分なのかという問題である。先にも述べたが、今まで実施された遺伝子治療の臨床研究のなかで有効性が十分あって高い安全性の基準を満たしているという有用性が明らかに認められているのはADA欠損症に対してのみである。その他の癌、HIV感染症および動脈硬化症などの疾患に対しては有用性の判定は時期尚早か、あるいは明確な有用性は認められていない。こうした成績を踏まえると本治療は現段階では患者を対象とした臨床研究と位置付けなければならない。従って、この治療法が臨床研究である以上、倫理上考慮しなければならないことは、研究の対象となる患者の保護である。

わが国においては医薬品承認申請のために製薬会社の責任で実施される臨床試験については、新しく開発される医薬品に関して治験審査委員会での審査、

対象者のインフォームドコンセントなど詳細に規定した厚生省令である「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(新GCP)が1998年より全面施行になっている。また、本年7月30日より、欧米と同様に「医師主導の治験の実施に関する基準」が、新GCPを拡大した形で施行された。このことにより医薬品の臨床試験に関しては、「製薬会社の責任」と「医師の主導」が明確になったわけであるが、臨床試験に参加する患者対象者に対する保護の問題が置き去りになっているといわれている²⁷⁾。

一方、医薬品開発における臨床試験でない遺伝子治療などの臨床研究に関しては国際人権規約によって、人を自由な同意なしに医科学実験に対象にすることは禁じられているものの実質的に管理するルールがないとも言われ²⁸⁾、具体的な臨床研究における対象となる患者の保護規制の策定が望まれている²⁹⁾。

現在、アメリカを中心に多くの遺伝子治療の臨床研究が行われているが、この倫理上の問題点から今後さらに検討をしなければならない点は次のようなものがある。

その第一は、臨床研究に用いる患者の選択である。先にも述べたが、この治療法の対象疾患は、遺伝性疾患や癌、HIV感染症といった致死性の高いものである。とくに遺伝性疾患を対象とした患者の選択は、本治療の臨床研究の候補となり得る遺伝性疾患が稀なことや、患者の年齢が低い小児であることから患者選択についての社会的基準を検討する必要がある。つまり、病を患った小児を対象にして臨床研究をすべきか、あるいは大人の臨床成績を考慮して小児に適応するかという問題が存在するわけである。さらに、胎児においても類似した問題がある。例えば、出生前に既に重症の傷害を起すことが知られているガラクトース血症やテーサックス病などの遺伝性疾患に伴う代謝異常にしても、胎児期における治療の必要性が生じるわけであるが、今日では母体およびその胎児に対する臨床研究に関する規定は存在しない。従って、対象となる小児、胎児の臨床研究をめぐる倫理問題に関しては各界の関係者による学際的な検討が必要と考える。

第二は、インフォームドコンセントについてである。遺伝子治療においては、

新薬の臨床試験において一般的に行われている説明に基づく同意より、より複雑な治療に関する理解力が求められる。研究の対象が成人であれば十分な説明に基づく同意を行えば目的を果たすことができると考えられるが、新生児や小児の場合ではインフォームドコンセントは成立しない。具体的にはADA欠損症、プリンヌクレオチドリン酸化酵素欠損症、レッシュ・ナイハン症候群などの遺伝性代謝疾患に対する臨床研究の最初の被験者は新生児となる可能性が極めて高いわけであるが、親の代理同意人に代えてよいかという問題が存在する。さらに、臨床研究上極めて稀な疾患である場合、適切な治療手段がないとの口実で人体実験を正当化される恐れがあることから親の代理同意人を含めた複数の同意人が必要かどうかも検討を必要とする。

第三は、患者のプライバシーと秘密保持についてである。それは、初期の遺伝子治療の対象になる家族はマスコミに大きく取り上げられるので、匿名による報道が規定されなければならないと考えられている。特に遺伝的欠陥をもつ家系への偏見が生じることや遺伝研究のサンプル提供の対象となる恐があるため、プライバシーの保護に慎重を要する具体的な対応が望まれる。

次に、倫理上の問題点として生殖細胞への遺伝子操作の是非である。このことについては、1990年世界医師会議(CIOMS)の「犬山宣言」において、「治療及び予防の目的で生殖細胞を操作することは体細胞と比較して技術的に困難であるので現時点では行わないほうがよいが、将来可能な条件がそろった場合の実施に際しては技術および倫理の両面から十分な討議を行い、子孫の安全性を保障すべきである」とされている。その後、体外受精、遺伝子診断(囊胞性線維質症、鎌状赤血球症、デュシェンヌ型筋ジストロフィーなど)などの進歩により胚への遺伝子挿入の動物実験での成功が背景になって、胚への遺伝子挿入についての倫理が活発に討議されている。しかし、R・クックデーガンのような「体外受精を受ける両親が胚子の診断で遺伝病の発生があると診断され、遺伝子治療を希望する場合および両親が同じ遺伝病のホモ接合体である場合のような例において許されてもよいのではないか」という意見もある³⁰⁾。しかし、将来、ヒトの多くの遺伝子の配列が解明され、胚の遺伝子治療が技術的に可能となったとし

ても、倫理面では、ある欠損遺伝子を完全に抹殺することはその中にある優れた才能を失う恐れがあること、社会的な位置付けの解明がなされていない統合失調症などの病気を遺伝子治療の対象としてよいかどうか、また各個人の遺伝子地図による保険業者による保障の差別や企業による採用の差別など、さまざまな困難な課題が残されている。これらの点を踏まえて、生殖細胞への遺伝子導入の是非については十分検討する必要性がある。

謝辞

本論文をまとめるにあたり、種々の指導を賜りました生命倫理グループの木暮信一先生に深謝いたします。

参考文献

- 1) 首相官邸：ミレニアム・ゲノムプロジェクト， <http://www.kantei.go.jp/jp/mille/index.html>
- 2) 井上清恒：生物学史展望，内田老鶴園（1993）
- 3) 生田哲：ヒト遺伝子のしくみ，日本実業出版社（1995）
- 4) 山中学ら編：遺伝子医療，メディコピア38号（1998）
- 5) B・ジョーダン：ヒトゲノム計画とは何か，講談社（1995）
- 6) 日本経済新聞：2003年4月15日号，朝刊
- 7) M. Hirakawa: A database of common gene variations in the Japanese population, Nucleic Acids Research 30, 158 (2002)
- 8) 中村桂子：問われる新たな「知の展開」，日経サイエンス，5月号，29 (2003)
- 9) B.D. Davis: Prospects for genetic intervention in man, Science, 170, 1279 (1970)
- 10) 朝野茂隆：遺伝子治療の歴史と現状，蛋白質・核酸・酵素40, 2491 (1995)
- 11) 小澤敬也編：臨床遺伝子医学ガイドンス，分子医学へのアプローチ，南山堂 (2000)
- 12) 島田隆：米国における遺伝子治療の発展，実験医学12, 1787 (1994)
- 13) 櫻島次郎：先端医療のルール，講談社 (2001)
- 14) 貝谷久宣，日本筋ジストロフィー協会：遺伝子医療と生命倫理，日本評論社 (2001)
- 15) 中部博：いのちの遺伝子，集英社 (1998)
- 16) 松田一郎：動きだした遺伝子医療—差し迫った倫理的問題，裳華房 (1999)
- 17) OTA. U.S: Congress Office of Technology Assessment: Public Perceptions of

(172)

- Biotechnology -Background Paper, U.S. Government Printing Office (1989)
- 18) P.K. Couchman and K. Fink-Jensen: Public Attitudes to Genetic Engineering in New Zealand (1990)
 - 19) B. Bixon: Biotechnology, 9, 16, (1991)
 - 20) N. Fujiki and D.R.J. Macer: Human Genome Research and Society. Proceeding of the Second International Bioethics Seminar in Fukui Japan, 20, March (1992)
 - 21) U.S. President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine Biomedical and Behavior Research: Splicing Life, U.S. Government Printing Office (1982)
 - 22) Council of Europe: Parliamentary Assembly, Recommendation on Genetic Engineering, in Texts Adapted by the Assembly, Council of Europe, Strasbourg (1982)
 - 23) E・K・ニコルズ著, 高木俊治訳: 遺伝子治療とはなにか, 講談社 (1992)
 - 24) CIOMS: Proceedings of the XXIVth CIOMS Round Table Conference on Genetics, Ethics and Human values, Tokyo and Inuyama, Japan, 22 (1990)
 - 25) 厚生科学会議, 「遺伝子治療に関する中間意見」(1990)
 - 26) 厚生科学会議, 「遺伝子治療に関するガイドラインについて」(1993)
 - 27) 日本製薬工業協会・研究開発委員会編: 臨床試験の予見性を高めるためのヒト組織を用いた医薬品の安全性・有効性評価法の確立に関する研究 (1999)
 - 28) 高橋隆雄編: 遺伝子の時代の倫理, 九州大学出版会 (1999)
 - 29) 光石忠敬ら: 研究対象者保護法案, 法学セミナー, 585, 58, (2003)
 - 30) L. Walters: Human Gene Therapy, 2, 115 (1991)

(り ぶんしょう・委嘱研究員)